Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

CEA–VERLAUFSKONTROLLEN BEI PATIENTEN MIT KARZINOMEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

HEIDEROSE HOFGÄRTNER
aus Oberndorf/Neckar

1980

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

CEA–VERLAUFSKONTROLLEN BEI PATIENTEN MIT KARZINOMEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
HEIDEROSE HOFGÄRTNER
aus Oberndorf/Neckar

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann

Berichterstatter: Professor Dr. G. Kieninger

(Professor Dr. L. Koslowski)

Gliederung

I	Einleitung	S. 1 - 12
	Geschichte des CEA	S. 1 - 2
	Biochemie	S. 2 - 4
	Testverfahren	S. 4 - 5
	Vorkommen des CEA	S. 5 - 7
	Klinische Bedeutung	S. 7 - 9
	Erfahrungen anderer Kliniken	S. 9 - 10
	Anwendungsmöglichkeiten des CEA-Tests	S. 11 - 12
II	Hauptteil	S. 13 - 34
	Material und Methoden	S. 13 - 17
	CEA und Lokalisation des Tumors	S. 17 - 29
	CEA und Tumorstadium	S. 29 - 30
	Diskussion	S. 31 - 33
	Zusammenfassung	S. 34
III	Literatur	S. 35 - 40

Geschichte des CEA

Bereits im Jahr 1906 wurde die immunologische Beziehung von fetalem Gewebe und Tumorgewebe erkannt. (39) Schöne, ein Schüler Ehrlichs, transplantierte Mäusen, die er mit fetalem Gewebe immunisiert hatte, ein schnell wachsendes Adenokarzinom. Dabei war bei einem Teil der Tiere eine Abstoßung des Transplantates zu beobachten, die - falls sie nicht auf Histoinkompatibilitäten zurückzuführen war - als Ausdruck einer Kreuzreaktion zwischen fetalen und tumorassoziierten Antigenen interpretiert wurde. Bei der Suche nach "tumorassoziierten Antigenen" fand man 1956 zunächst das α -Fetoprotein im Serum menschlicher Feten, das 1964 im Serum menschlicher Hepatomträger nachgewiesen wurde. (20) Von den heute bekannten fetalen Antigenen hat außer dem α-Fetoprotein bisher noch ein weiteres eine größere diagnostische Bedeutung erlangt. Es handelt sich dabei um das "Karzinoembryonale Antigen", abgekürzt CEA.

1965 isolierte Gold eine als Antigen wirkende Substanz aus Gewebeextrakten von Adenokarzinomen des Kolons und aus fetaler Kolonmucosa, die er schließlich auch im Serum von Kolonkarzinomträgern nachweisen konnte. (17) Kaninchen-Hyperimmunsera wurden durch Sensibilisierung mit wäßrigen Kolonkarzinomextrakten induziert und anschließend mit Normalgewebe von Kolonkarzinomträgern und Plasma absorbiert. Danach konnte im Doppeldiffusionstest nach Ouchterlong bei Kaninchen ein präzipitierender Antikörper nachgewiesen werden, bei denen vor der Sensibilisierung mit Kolonkarzinomextrakten eine Toleranz gegen normale Kolonextrakte erzeugt worden war. Ein identisches Antigen ließ sich außer in Kolonkarzinomextrakten in allen wäßrigen Extrakten von Karzinomen des entodermalen Verdauungstraktes und in geringer Konzentration in Kolon, Dünndarm, Pankreas und Leber von Feten bis zum Ende des zweiten Schwangerschaftstrimesters nachweisen. (16,17) Aus diesem Grund nannte man es "Karzinoembryonales Antigen des menschlichen Verdauungstraktes".

Der Ausdruck "Antigen" ist von der Definition eines Antigens her nicht korrekt, zumal das CEA auch in fetalem Gewebe während der ersten 6 Schwangerschaftsmonate vorkommt. Damit ist das Makromolekül in seinem ursprünglichen Wirt - dem Menschen - nicht wie ein Antigen wirksam, wo hingegen in heterologen Wirten - z.B. Ziegen oder Kaninchen - es die Bildung von Antikörpern induziert. (28)

Da Gold mit seinem Antiserum das Antigen zunächst nur bei Patienten nachweisen konnte, die Tumoren in Geweben entodermaler Herkunft hatten, hielt er das CEA für "tumor- und organspezifisch". In normaler Kolonmucosa - so glaubte er - würde dieses Antigen fehlen. (22,28) Nachdem Gold mit diesem Antiserum bei 36 von 37 Patienten mit Kolonkarzinomen das Antigen hatte nachweisen können, wurde die Hoffnung geäußert, endlich einen spezifischen Test bei der Suche nach Karzinomen des Magen-Darmtraktes gefunden zu haben. Doch die Entwicklung neuerer und verfeinerter Testmethoden sollte zeigen, daß diese Hoffnung verfrüht war.

Biochemie

Gold und seinen Mitarbeitern gelang es, die chemische Zusammensetzung des Makromoleküls aufzudecken. Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 200.000. Die Sedimentationskonstante beträgt 7-8 Svedberg-Einheiten. Es besteht zu 50 - 60 % aus Kohlehydraten, und zwar aus Sialinsäure, Mannose, Galaktose, Acetyl-N-Glucosamin und Fucose, und zu 40 % aus Polypeptiden. (32) Eine Analyse des Aminosäuregehaltes ergab eine relativ hohe Konzentration an Asparaginsäure, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glyzin und Alanin. (25) Über die Löslichkeit in Perchlorsäure gibt es unterschiedliche Angaben, die zwischen 0,5 und 1,2 m schwanken. (44) Ebenso ist das CEA löslich in destilliertem Wasser, in physiologischer Kochsalzlösung, in halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung und in Inositolhexaphosphorsäure. Dagegen ist es in Butamol unlöslich. (20) Bei der Immunelektrophorese in Agargel und im Sephadex G-25 Block wandert CEA mit der Gruppe der ß-Globuline. (32) Der isoelektrische Punkt liegt bei 4,7. (46)

CEA ergibt eine Kreuzreaktion mit den Blutgruppenantigenen A, B, Le^a und Le^b, sowie mit einem anderen tumorassoziierten Antigen, dem sogenannten NCA (Nonspecific crossreacting antigen). Dieses besitzt ein Molekulargewicht von 50.000, eine Sedimentationskonstante von 3,5 Svedberg-Einheiten; es enthält 25 % Kohlehydrate und kommt sowohl in gesunden Organen (Lunge, Magen, Kolonmucosa) als auch in kanzerösen (Digestionstrakt) vor. (32)

Ein Makromolekül, dem seine Entdecker den Namen CEX gegeben haben, weist immunologisch keinen Unterschied zu NCA auf, während die chemische Identität der beiden noch nicht geklärt ist. CEX, ebenfalls in Perchlorsäure löslich, kommt bei Kolon- und auch anderen Karzinomen vor.

Es besitzt neben CEA-identischen Antigengruppen auch spezifisch eigene. Es ist nicht tumorspezifischer als das CEA, wird jedoch in größeren Konzentrationen gefunden. (11)

Als weiteres Antigen ist das MTA (membrane tissular autoantigen) beschrieben, das ebenfalls in PCA löslich ist, in der Elektrophorese innerhalb der α-Globulin-Fraktion wandert, ein Glykoprotein mit einer Sedimentationskonstante von 2,8 Svedberg-Einheiten darstellt und ein Molekulargewicht von 30 - 40.000 aufweist. Dagegen hat das MTA keine Beziehung mit CEA, CEX und NCA. (32)

Bereits Gold hatte das CEA mit Hilfe der Immunoferritintechnik in der Glykokalix von Tumorzellen lokalisiert, die einer unmittelbar der Zellmembran aufsitzenden Schleimschicht entspricht. (32) Gold's Entdeckung wurde durch die Immunfluoreszens- und Immunelektronenmikroskopie bestätigt. Nachdem es Denk und anderen 1972 gelungen war, diese Substanz auch im Zytoplasma einzelner Verdauungstraktkarzinomzellen nachzuweisen, folgerte man, daß CEA ein Sekretionsprodukt der Tumorzellen ist. (16) 1974 wurde mit dem Immunfluoreszenzverfahren CEA sowohl am apikalen Pol maligner Glandulazellen als auch intraglandulär entdeckt. (6) Auch im Mekonium Neugeborener und im normalen und entzündeten Darm von Säuglingen und Kleinkindern sowie in entzündeten Darmabschnitten von Erwachsenen wurde CEA in geringer Konzentration festgestellt. (7,8,18)

Aufgrund verschiedener immunologischer Untersuchungen wird beim CEA eine blockierende Wirkung auf T-Lymphozythen diskutiert. (43) So ist es möglich, mit dem Serum von Karzinomträgern die DNA-Synthese von Lymphozythen gesunder Spender, die mit dem Antigen PHA (Phytohämagglutinin) stimuliert wurden, signifikant zu supprimieren. Da die Seren von Patienten nach der Resektion des Primärtumors häufig diese blockierende Wirkung verlieren, kann ein "blocking factor" postuliert werden. Ob es sich bei diesem Faktor um das CEA handelt oder ob es tumorspezifische Antigene sind, ist noch ungeklärt.

In vitro können Lymphozythen von Patienten mit Kolonkarzinomen Kolonkarzinomzellen von demselben oder von einem anderen Patienten zerstören. Ebenso ist eine Zytotoxizität der Lymphozythen bei Magen- und Pankreaskarzinomzellen sowie bei fetalen Darmmucosazellen beschrieben. Dabei können Lymphozythen von Patienten mit progressiv wachsendem Karzinom dieselbe Zytotoxizität aufweisen wie Lymphozythen von Patienten, deren Karzinom bereits durch einen kurativen Eingriff entfernt worden ist.

Wird jedoch Serum von Karzinomträgern dem System zugesetzt, kann man in vielen Fällen einen Abfall der Zytotoxizität beobachten, der durch blockierende Antikörper hervorgerufen wird. In vivo dürfte diesen blockierenden Antikörpern wesentliche Bedeutung im Verlauf eines Tumorleidens zukommen. (21)

Nachweis und Testverfahren

1969 wurde in Gold's Laboratorium ein Radioimmunoassay für CEA entwickelt, dessen Wirkungsprinzip eine Präzipitationshemmreaktion war. (44) Mit diesem Test können CEA-Konzentrationen in Nanogramm-Mengen pro ml Serum gemessen werden.

Dem Prinzip des Tests liegt das Massenwirkungsgesetz zugrunde. Dabei wird dem zu untersuchenden Serum eine definierte Menge xenogener Anti-CEA-Antikörper zugesetzt. Nach der Inkubation gibt man eine bestimmte Menge radioaktiv markiertes CEA dazu, fällt die entstandenen Antigen-Antikörperkomplexe und verwirft den Überstand. Wenn CEA in der Probe vorliegt, hat es bereits einen Teil der Antikörperbindungskapazität verbraucht, so daß sich im Niederschlag nur noch ein Teil der Radioaktivität befindet. Mit Hilfe einer zu erstellenden Eichkurve kann man aus der gemessenen Radioaktivität die CEA-Konzentration in der Probe ermitteln. (44)

Eine ähnliche Methode, der sogenannte "Immunoradiometricassay", wurde 1974 von Woodhouse et al. beschrieben. (47) Dabei wird der Antikörper radioaktiv markiert und erlaubt somit eine direkte Messung des Antigens. Der Vorteil dieses Testes ist es, daß der Antikörper günstiger als die Polypeptidantigene zu iodieren ist. Bei hochmolekularen Antigenen jedoch erwies sich dieses Testverfahren als ungünstig.

Einer der gebräuchlichsten Tests zur Bestimmung von CEA-Konzentrationen ist der Hansen-Test, der hier kurz erläutert werden soll.

Das zu untersuchende Plasma wird mit 0,9 % NaCL-Lösung verdünnt, extrahiert mit Perchlorsäure und durch Dialysieren zur Neutralität (pH 6,5) gebracht. Danach wird (doppelt ausgeführt) inkubiert mit radioaktiv markiertem CEA und monospezifischem Ziegen-Anti-CEA-Antikörper. Man erhält eine Titrationskurve, auf deren Ordinate die counts/min und auf deren Abszisse die ansteigende Menge Antiserum bei konstanter ^{125}J-CEA Konzentration ersichtlich sind.

Nach Trennung der Antigen-Antikörper-Komplexe von ungebundenem Antigen und ungebundenem Antikörper durch Zugabe von Zirkonylphosphatgel erhält man für jede Menge ^{125}J-CEA die optimale Antiseren-Menge. Danach kann man für verschiedene Mengen unmarkiertes CEA eine Standardkurve aufstellen.

Das Prinzip sei schematisch dargestellt:

$$Ag^* + Ak + Ag \qquad Ag^* Ak + Ag^* + Ag + Ag\,Ak$$

(Ag = Antigen, Ak = Antikörper, Ag^* = radioaktiv markiertes Antigen)

Mit Hilfe der Standardkurve, die für jeden neuen Testsatz ebenfalls neu erstellt werden muß, läßt sich jede unbekannte CEA-Konzentration im Plasma errechnen.

Inzwischen sind verschiedene Teste im Handel, die aufgrund von Unterschieden bei den Antiseren, die teilweise von Ziegen und teilweise von Kaninchen gewonnen werden, unterschiedliche Normalwerte aufweisen. Manche Arbeitsgruppen geben als oberen Normalwert 2,5 ng/ml an (35), andere dagegen 5,0 ng/ml. (10,40)

Vorkommen

Als Gold und Freedman 1965 das CEA entdeckten, glaubten sie, ein für Tumoren des entodermalen Gewebes spezifisches Antigen gefunden zu haben. (28)

Im normalen Organismus tritt CEA zum ersten Mal während der 8. - 20. Gestationswoche des Foeten auf und wird besonders im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas des Foeten gefunden. (24) Auch im adulten Organismus werden beim Gesunden Spuren von CEA in der Kolonmucosa, (24,27,28) im Magen und in der Leber gefunden. (24) Bei Schwangeren wurden häufiger leicht erhöhte Werte festgestellt. (27) Auch im Mekonium Neugeborener wurde CEA gefunden. (19) Meßbare CEA-Werte wurden ebenfalls in der Kolonmucosa von gesunden Kindern bis zu 10 Jahren festgestellt. (8) Mehrere Autoren haben auch erhöhte CEA-Werte bei gesunden Patienten beschrieben, deren Plasma Anti-A Aktivität aufweist. (28) Umstritten ist noch der Einfluß von Nikotin auf die CEA-Konzentration im Plasma, die bei starken Rauchern häufiger pathologisch erhöht ist. (27,34) Dagegen findet man keine Unterschiede innerhalb der Altersgruppen und keine geschlechts- oder rassenspezifischen Unterschiede.

Der Grad des Alkoholkonsums hat primär keinen Einfluß auf die CEA-Konzentrationen. (34)

Alle Arbeitsgruppen finden bei Patienten mit Tumoren von Organen entodermalen Ursprungs, das heißt des gesamten Gastrointestinaltraktes, der Lunge und der Leber pathologisch erhöhte CEA-Titer. Dabei wird - je nach gewähltem Testverfahren - als Normalwert 0 - 2,5 ng/ml, 0 - 5,0 ng/ml, oder sogar 0 - 12,5 ng/ml angegeben.

In einer Sammelstatistik (20) hatten 74 % der Fälle mit einem Karzinom des Gastrointestinaltrakts pathologisch erhöhte CEA-Titer. Im einzelnen fanden sich bei 79 % der Kolon-/Rektumkarzinome, bei 97 % der Pankreaskarzinome und bei 63 % der anderen Karzinome des Gastrointestinaltraktes erhöhte CEA-Werte. Dabei ist der Anteil positiver CEA-Titer bei linksseitigen kolorektalen Tumoren größer als bei Tumoren des Colon ascendens und des Colon transversum. (32,33) Als Erklärung dafür macht man die verschiedenen venösen Abflüsse der Darmabschnitte und die vaskuläre Invasion verantwortlich. (33)

Weiterhin findet man bei Karzinomen des Respirationstraktes (in ca. 70 % der Fälle) (20), der weiblichen Brust (27,28), des Urogenitaltraktes, insbesondere der Blase (28,38,48) und der Prostata (38,48) und weniger deutlich bei Karzinomen der Nieren und der Ovarien (24) pathologische CEA-Titer. Außerdem sind pathologische CEA-Konzentrationen beim multiplen Myelom, beim osteogenen Sarkom (38,48), bei der Makroglobulinämie Waldenström (38), beim Morbus Hodgkin (24) sowie beim Neuroblastom (28,38,48) beschrieben. Auch in Geweben, die an Tumoren angrenzen, wurden erhöhte CEA-Werte gefunden. In Metastasen kann der CEA-Gehalt sogar höher als im Primärtumor sein. (24)

Bei einer ganzen Reihe benigner Erkrankungen findet man ebenfalls pathologische CEA-Werte. Zu ihnen zählen in erster Linie entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie die Colitis ulcerosa (28,48), die Ileitis terminalis (2,28), sowie die Pankreatitis. (2,35,48) Ebenso wurden erhöhte CEA-Werte bei Leberzirrhose und bei Myokardinfarkt (2) gefunden. Weiterhin können kolorektale Polypen mit einer CEA-Erhöhung einhergehen, und dabei villöse Polypen am ehesten und wesentlich seltener tubuläre Adenomata. (13)

Das Phänomen, daß das karzinoembryonale Antigen, welches während der Gestation bis zum 7. Schwangerschaftsmonat obligat in foetalem Gewebe und im Serum des Foeten nachweisbar ist, beim Auftreten von Karzinomen erneut nachweisbar wird, erklären Gold und Freedman mit der "derepressive dedifferentiation".

Dabei wurde während der malignen Transformation auf das für das CEA zuständige Repressorsystem im Genom der Zelle so eingewirkt, daß der Repressor zerstört, bzw. sein Einwirken auf das Operatorgen verhindert wird. (16) Stonehill und Bendich bezeichneten das Auftreten foetaler Antigene in Tiertumoren als "retrogenetic expression". (20) Da alle Zellen von einer einzigen befruchteten omnipotenten Eizelle abstammen, würden alle Zellen in ihrem Genom die Information zur Bildung von CEA, jedoch in reprimiertem Zustand, besitzen. Bei der "genetischen Derepression" maligner Zellen würde die CEA-Bildung erneut aktiviert. Da beim Wachstum eines Tumors stets Tumorzellen untergehen, wird das Antigen aus dem intrazellulären Bereich freigesetzt und ist in steigender Konzentration im Plasma nachweisbar. (2)

Sollte CEA stets in oder auf der Oberfläche von Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes vorhanden sein, würde es nur bei einer Schädigung der Basalmembran in die Blutbahn gelangen, was die erhöhten CEA-Titer bei entzündlichen Darmerkrankungen erklären würde. (15) Die falsch-positiven Werte bei entzündlichen Darmerkrankungen könnten jedoch auch durch Glykoproteine bedingt sein, die bei der Zellnekrose freigesetzt werden und die mit dem CEA kreuzreagieren. (3)

Dagegen stellten Apffel und Peters (1) die Hypothese auf, daß AFP und CEA in der Leber gebildet werden und sich in Form von "symbodies" (Schutzstoffe der Zelloberfläche; Antagonisten der Antikörper) an alterierte Zellen und an Malignomzellen auflagern, um - in teleologischer Deutung - die Wirkung der entstehenden Antikörper gegen die veränderten, tumorspezifischen Antigene zu verhindern. Dagegen spricht allerdings der Befund, daß CEA in Zellkulturen von Kolonkarzinomen gebildet wird.

Klinische Bedeutung des CEA

Obwohl sich sehr bald zeigte, daß es sich beim CEA entgegen der Ansicht von Gold nicht um ein tumor- und organspezifisches Antigen handelt, hat die Bestimmung des CEA unter strenger klinischer Anwendung Bedeutung erlangt. Dabei ist nicht der pathologische Einzelwert wesentlich, sondern im Verlauf einer Karzinomerkrankung das Verhalten des CEA-Titers vor und nach der Tumorexstirpation im Zusammenhang mit dem klinischen Befund des Patienten.

Von Interesse ist, ob zwischen dem praeoperativen CEA-Wert und der Lokalisation, Histologie und Stadium des Tumors Zusammenhänge herzustellen sind.

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die CEA-Bestimmung bei gastrointestinalen Tumoren.

Histologisch handelt es sich bei Magen-Darmkarzinomen um Adenokarzinome. Bei den malignen Magentumoren treten in 5-8 % der Fälle auch Sarkome auf. (14) Szirrhöse Karzinome im Magen-Darmbereich sind relativ selten. Adenokarzinome wachsen stets infiltrierend und destruierend, mitunter auch überwiegend exophytisch. Sie durchbrechen die Tunica muscularis mucosae, um anschließend je nach Ausdehnung die Submukosa, die Tunica muscularis propria und die Tunica serosa zu erfassen.

Ein prognostisch wichtiges Kriterium ist der Differenzierungsgrad des Tumors. In Untersuchungen, bei denen bereits der Frage nach einer Korrelation zwischen CEA-Wert und dem Differenzierungsgrad des Tumors nachgegangen wurde, konnte außer in einer Testreihe keine Beziehung festgestellt werden. (3,27,28) Martin, Kibbey, und andere konnten dagegen bei einer Untersuchung mit 1100 Einzelbestimmungen eine deutliche Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und CEA-Konzentration feststellen, indem sie umso höhere CEA-Werte fanden, je besser der Tumor differenziert war.

Bei der Einteilung der Tumoren in Stadien stehen zwei verschiedene Systeme zur Verfügung.

Das erste System ist das Einteilungsschema nach Dukes:

Stadium A	auf Schleimhaut begrenzt
Stadium B	transmural
Stadium C	einschließlich regionärer Lymphknotenbefall
Stadium D	Fernmetastasen

Bei dem zweiten Schema, das für diese Untersuchung verwendet werden soll, handelt es sich um das TNM-System:

T_1 = auf Mucosa beschränkt

T_2 = partielle Invasion der Darmwand

T_3 = volle Penetration der Wand

T_4 = Invasion in Umgebung

N_1 = wenige Lymphknoten neben der Primärläsion befallen

N_2 = mehrere Knoten befallen

N_3 = mehr als 4 Knoten und/oder an der Spitze der Probe

M_0 = keine Metastasen

M_1 = Metastasen

Die Frage, ob eine Korrelation zwischen der CEA-Konzentration und dem Tumorstadium vorliegt, ist in der Literatur noch strittig. In einer Untersuchung von Burdette z.B. (5) war der CEA-Test mit 60 % der CEA positiven Fällen mit frühem Tumorstadium gegenüber 90 % der später erkannten Fälle von Kolon- und Rektumkarzinomen deutlich stadienabhängig. Besonders hohe Werte wurden zudem in Fällen gefunden, die bereits metastasiert haben. (22,28,31,36,48) Dagegen ist noch ungeklärt, ob die Höhe der CEA-Konzentration von der Größe des Tumors, seinem Ausbreitungsstadium oder seiner absoluten Masse (43) abhängig ist.

Die Tatsache, daß postoperativ - d.h. nach Entfernen einer bestimmten Tumormasse - die Höhe des CEA-Wertes abnimmt, bzw. beim Weiterwachsen des Tumors wieder zunimmt, spricht jedoch für eine Korrelation zwischen Tumorgröße und CEA-Konzentration. (27,35,37,41,48) Es gibt jedoch auch Arbeiten, in denen sich dieser Zusammenhang nicht hat herstellen lassen. (29,32,34) Zudem wurde zwischen dem Serumwert und dem CEA-Gehalt des Tumorgewebes keine Korrelation gefunden. (24)

Bei 25 % der Patienten mit kolorektalen Polypen, deren Polypenvolumen > 6 cm^3 war, war die CEA-Konzentration erhöht, dagegen nur bei 10 % der Patienten mit einem Polypenvolumen < 6 cm^3. (13)

Erfahrungen anderer Kliniken

Bei einer der größten von Martin, Kibbey und anderen veröffentlichten Testreihen wurden 1100 CEA-Bestimmungen durchgeführt. 81 % von 225 Patienten mit Kolorektalkarzinomen hatten erhöhte CEA-Werte, ebenso 40 % der Patienten mit Kolonpolypen, jedoch auch 45 % der Patienten mit ulcerativer Colitis und 29 % der Patienten mit Divertikulitis. (33) Bei 150 Patienten mit nicht metastasierendem Kolorektalkarzinom wurde ein pathologisch erhöhter CEA-Wert praeoperativ bei 44 % der Kranken gefunden, wobei der CEA-Titer häufiger und ausgeprägter in weiter fortgeschrittenen Fällen war. (30)

In Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Dukes hatten 40 % der Fälle mit Dukes A, 65 % mit Dukel B, 75 % mit Dukes C und 90 % mit Dukes D pathologisch erhöhte CEA-Werte.

In einer Sammelstatistik einer CEA-Übersichtsarbeit (26) lag die Gesamt-Positivitätsrate für Kolon-Rektum-Karzinom-Patienten bei 71 % (N = 3285) und nach der größten internationalen Studie unter Verwendung eines einheitlichen Tests (Roche-Studie, 6) bei 72 % (N = 544). (27)

Bei einer Verlaufskontrolle kam Holyoke zu folgendem Ergebnis: Bei Patienten mit Kolonkarzinomen fand er in 90 % der Fälle mit klinisch progressivem Tumor eine CEA-Erhöhung, wobei bedeutungsvoll ist, daß bei 30 % der Patienten dieser Anstieg 6 oder mehr Monate vor den ersten klinischen Zeichen auftrat. Da er auch 10 % falschpositive Werte fand, forderte er, daß mindestens 2 Werte hintereinander erhöht sein müßten, wobei der zweite Wert höher als der erste sein müßte, um diese CEA-Erhöhung als sicheres Rezidivzeichen werten zu können. (23)

Folgendes Ergebnis fand sich bei einer Zusammenstellung der mit Hilfe von Radioimmunotests von verschiedenen Arbeitsgruppen erhaltenen Zahlen: aus 5 Untersuchungsreihen ergab sich eine Gesamtzahl von 2420 Proben: (20)

	N	CEA erhöht
Kontrollpersonen	343	2 %
Krebspatienten	1228	55 %
Verdauungstraktkarzinome	501	74 %
Kolon- u. Rektumkarzinome	326	79 %
Pankreaskarzinome	39	97 %
andere Verdauungstrakt-karzinome	104	63 %
andere Krebspatienten	795	45 %
Respirationstraktkarzinome	105	70 %
Mammakarzinome	162	56 %
benigne Erkrankungen	677	18 %
Verdauungstrakt	340	23 %
Respirationstrakt	99	25 %

Anwendungsmöglichkeiten des CEA-Tests

Theoretisch gibt es vier Möglichkeiten für die Verwendung des CEA-Testes:

1.) zur Tumorentdeckung (als "screening-test")

2.) zur Differentialdiagnose und Lokalisationsbestimmung

3.) zur Therapiekontrolle

4.) zur Prognosestellung

Die bisherigen Erfahrungen mit den gebräuchlichen Radioimmunotests für CEA haben gezeigt, daß sie als "screening-test" nicht von Nutzen sind. Die Rate der "falschpositiven" und "falschnegativen" Ergebnisse ist dazu zu hoch. Da das CEA kein tumorspezifisches Antigen darstellt, dürfte der Anteil der Fälle, bei denen im klinisch entscheidenden Frühstadium des Tumorleidens erhöhte CEA-Werte gefunden werden, bedeutend kleiner sein. Genaue Untersuchungen darüber liegen wegen der diagnostischen Probleme noch nicht vor.

Im Rahmen einer differentialdiagnostischen Abklärung einer Erkrankung ist der Test ebenfalls zu unspezifisch, wie die positiven CEA-Werte bei entzündlichen Erkrankungen gezeigt haben. Sobald eine Erkrankung Symptome macht, sind mit Hilfe der klinisch etablierten Untersuchungsmethoden Differentialdiagnosen in der Regel möglich.

Umso weniger ist der Test zur Lokalisation oder Differentialdiagnose maligner Tumoren geeignet, da quantitative Unterschiede der CEA-Titer bei verschiedenen Tumoren einer zu großen Fehlerbreite unterliegen. Lediglich bei extrem erhöhten CEA-Titern kann man schlußfolgern, daß es sich dabei um ein fortgeschrittenes Tumorleiden handelt.

Demgegenüber scheint das CEA bei der postoperativen Überwachung von Tumorpatienten eine wesentliche Bereicherung diagnostischer Möglichkeiten darzustellen. Unter Berücksichtigung des praeoperativen CEA-Wertes und des Titerabfalles, der durch die Tumorexstirpation bzw. Verkleinerung bedingt ist, eröffnet sich zudem die Aussicht, prognostische Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Postoperativ beobachtete man in Fällen, bei denen klinisch eine radikale Entfernung des Tumors erfolgt war, einen Abfall der CEA-Werte auf Normalwerte innerhalb von 10 - 14 Tagen.

In Fällen, bei denen die Radikalität des Eingriffs nicht mehr möglich war, wurde dieser Titerabfall auf Normalwerte häufiger nicht beobachtet, was prognostisch ein ungünstiges Zeichen darstellt. Wurde nach einer postoperativen Normalisierung wieder ein Anstieg der CEA-Werte beobachtet, mußte mit einem Rezidiv gerechnet werden, das sich bei einem Großteil der Fälle mit den gebräuchlichen diagnostischen Methoden erst nach einem Intervall von 30 - 60 Tagen erfassen ließ.

Die Beantwortung der Frage, inwieweit die Bestimmung des CEA-Titers im Rahmen der Nachsorge von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren wertvoll ist, soll Aufgabe dieser Arbeit sein, die sich auf das Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen stützt.

Material und Methode

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wird seit Anfang 1976 routinemäßig mit einem käuflichen Radioimmunoassay die CEA-Titerbestimmung bei Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltraktes durchgeführt. Für diese Arbeit werden die CEA-Titerbestimmungen, die bis Anfang 1977 vorlagen, verwendet.

Sie umfaßt 223 Patienten, von denen 114 (= 51 %) Männer und 109 (= 49 %) Frauen im Alter von 33 bis 86 Jahren waren.

Da eine Kreuzreaktion zwischen Blutgruppen und dem CEA sowie eine statistisch signifikante Häufung von Tumorpatienten mit Blutgruppe A beschrieben wurde, wurde die Blutgruppenverteilung des Patientenkollektivs ermittelt.

Blutgruppe	% der Patienten	% der Bevölkerung
A	48 %	46 %
B	12 %	7 %
AB	4 %	4%
0	33%	43%

Abbildung 1: Blutgruppenverteilung

Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, fand sich bei der statistisch nicht signifikant großen Patientenpopulation keine wesentliche Änderung in der Verteilung der Blutgruppenzugehörigkeit.

Zu den Tumoren, die untersucht wurden, zählen neben dem Magenkarzinom die Tumoren des Dickdarms. Neben den Patienten, die in dem Untersuchungszeitraum an ihrem Tumor operiert wurden und bei denen neben praeoperativen auch postoperative CEA-Werte vorlagen, wurden auch Patienten berücksichtigt, die im Rahmen einer Nachsorgeambulanz in regelmäßigen Zeitabständen zu Kontrolluntersuchungen einbestellt wurden.

Für die Versuche wurde ein käuflicher Radioimmunoassay der Firma "CEA-IRE-SORIN Kit (Ref. CEAK)" verwendet. (9)

Der Test beruht auf der Konkurrenz zwischen dem radioaktiv markierten CEA und dem CEA des Standards bzw. dem endogenen CEA um den spezifischen Antikörper. Der Test ermöglicht die Bestimmung von CEA-Werten zwischen 0,25 und 16 ng/ml mit hoher Genauigkeit.

Die Hauptarbeitsschritte dieses Tests seien kurz skizziert:

Als erstes wird eine Standardkurve erstellt. Ausgehend von einer Stammlösung (= Standard 7), die 320 ng CEA/ml enthält, wird eine Verdünnungsreihe bis zu einer Konzentration von 5 ng/ml erstellt.

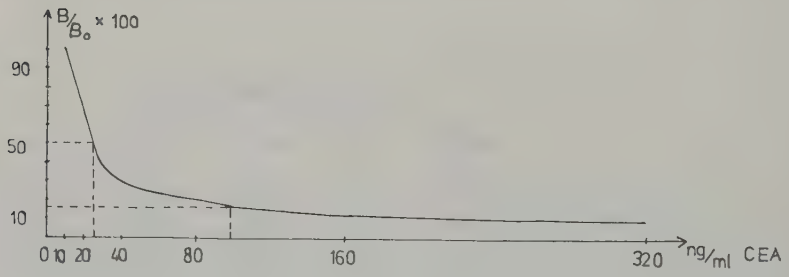

Abbildung 2: Beispiel einer Standardkurve

In den einzelnen Proben befinden sich radioaktiv-markiertes CEA (^{125}J-CEA) sowie die bekannte Menge von CEA in Konkurrenz um das von Kaninchen stammende CEA-Antiserum. Schematisch ausgedrückt läuft folgende Reaktion ab:

$$Ag + Ak + Ag^* \qquad Ag^* Ak + Ag^* + Ag$$

(Ag^* = radioaktives CEA)

In der O-Probe befindet sich (siehe Abbildung 3) keine Standardlösung, sondern nur radioaktiv markiertes CEA und Antiserum: Diese Probe gibt zugleich die Gesamtbindungsfähigkeit des Systems an. Bei Zugabe steigender Mengen von nicht radioaktiv markiertem CEA verkleinert sich das Reaktionsprodukt $Ag^* Ak$ zugunsten von Ag Ak, da die zugegebene Antiserummenge konstant ist.

Vorinkubation 20-24 h						Inkubation 20-24 h	Inkubation unter Rühren 4 h
Proben	Standard-lösung[µl]	Normalhuman-plasma	Unbekannte Probe	Antiserum	Puffer	J^{125}-CEA	Immun-absorbent
T						100	
O		50		100	250	100	100 od. 500
St.1-St.7	50	50		100	200	100	100 od. 500
X			50	100	250	100	100 od. 500

Abbildung 3: Verteilung der Testansätze

Durch Zugabe eines Immunabsorbers (Anti-Kaninchen δ -Globulin-Antikörper, gebunden an aktivierter Zellulose) kommt es zur Trennung von gebundenem und ungebundenem CEA. Der Niederschlag - bestehend aus den Antigen-Antikörperkomplexen - wird gewaschen und im δ -Counter werden die radioaktiv markierten Komplexe gezählt. Dadurch erhält man die Standardkurve wie in Abbildung 2.

Der Testansatz für die Standardkurve wird in Triplikaten, für die Einzelproben in Duplikaten durchgeführt. Der Mittelwert der Proben wird kalkuliert.

Die Probe T (Abbildung 3) dient zur Bestimmung der Gesamtaktivität.

Man wertet die Bindungsfähigkeit des Systems aus als Prozent-Verhältnis zwischen den Mittelwerten des Nullpunkts und der Gesamtaktivität:

$$(B/T)\ \% = \frac{\text{Nullpunkt}}{\text{Gesamtaktivität}} \times 100$$

Man kann die Ergebnisse entweder als Prozentsatz der Bindungsfähigkeit der Gesamtaktivität angeben (B/T x 100) oder als Prozentsatz der Bindungsfähigkeit des Nullpunktes (B/Bo x 100) (siehe Abbildung 2).

Durch die Erstellung der Standardkurve mit bekannten CEA-Konzentrationen ist es möglich, aus jedem Punkt der Kurve den tatsächlichen CEA-Wert der Probe abzulesen (siehe Abbildung 2).

Beispiel: Für den gemessenen Wert (B/Bo x 100) von 60 für die unbekannte Probe läßt sich der CEA-Gehalt von 26 ng/ml berechnen. (siehe Abbildung 2)

Erwartet man CEA-Werte, die außerhalb der Standardkurve liegen, setzt man eine Verdünnungsreihe der Serumprobe an.

Als obere Grenze der Norm wird bei diesem Radioimmunoassay 5 ng/ml angegeben, wobei sich dieser Wert auf eine Testreihe stützt, die 57 gesunde Probanden umfaßte. (45) Dabei handelt es sich um Versuchspersonen, die keine starken Raucher waren und zwischen 19 und 71 Jahren alt waren. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, hatten 94,7 % der Probanden CEA-Werte unter 5 ng/ml, von denen ca. 70 % Werte unter 2 ng/ml hatten. Nur 5,3 % wiesen CEA-Werte zwischen 5 und 10 ng/ml auf.

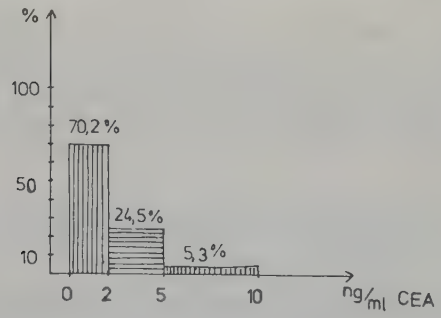

Abbildung 4: Normalverteilung der CEA-Werte

Zusammenhang zwischen CEA-Werten und der Lokalisation des Tumors

Die Verteilung der 223 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren ist in Abbildung 5 zusammengestellt.

	Manner		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Magen	41	36	37	34	78	35
Colon	12	10	19	17	31	14
Sigma	26	23	15	14	41	18
Rektum	35	31	38	35	73	33

Abbildung 5: Tumorlokalisation

Dabei zeigt sich, daß das Magenkarzinom in der Häufigkeit kurz vor dem Rektumkarzinom liegt. Die Geschlechtsverteilung der Fälle mit Magenkarzinom entspricht nicht der, die in größeren Statistiken angegeben wird, bei denen das Geschlechtsverhältnis der Männer zu den Frauen 2:1 beträgt.

Als erstes betrachten wir die Patienten mit Magenkarzinomen.

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	39	16	41	7	18	6	15	3	8	1	3	6	15
operabel		14		7		5		2		0		2	

Abbildung 6: Praeoperative CEA-Werte bei Magenkarzinompatienten

Bei 39 Patienten mit praeoperativen CEA-Werten hatten 59 % Werte, die über 5 ng/ml betrugen, also im pathologischen Bereich lagen. Aus der Abbildung 6 ist ferner ersichtlich, wie im einzelnen die Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von der Höhe der CEA-Konzentration ist.

Dabei zeigt sich, daß es neben dem Großteil der Patienten mit pathologischen CEA-Titern zwischen 5 und 20 ng/ml einen recht hohen Prozentsatz an Patienten mit exzessiv hohen CEA-Werten gibt. Man kann weiterhin feststellen, daß Patienten mit CEA-Werten über 20 ng/ml in der Regel inoperabel sind (von 10 Fällen in Tabelle 6 waren 6 inoperabel). Gerade beim Magenkarzinom gibt es jedoch Fälle, bei denen der CEA-Wert trotz erheblicher Tumorgröße nicht wesentlich erhöht ist (Abbildung 7: inoperable Fälle durch Ring gekennzeichnet!).

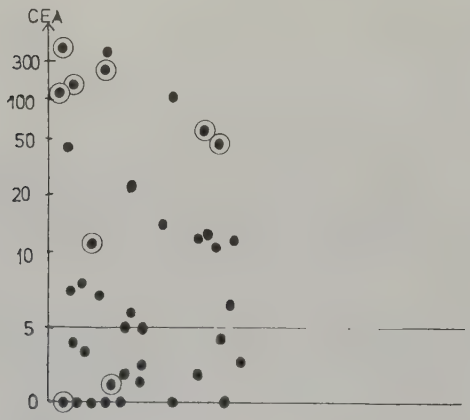

Abbildung 7: Praeoperative CEA-Werte bei Magenkarzinom

Bei 39 Patienten vornehmlich aus der Nachsorge lagen nur postoperative CEA-Werte vor. Dabei zeigte sich, daß über 50 % der Patienten pathologisch erhöhte CEA-Werte aufwiesen (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

Bei 56 Patienten wurden postoperative Werte bestimmt. Davon waren 28 erhöht. Manifeste Rezidive fanden sich bei Abschluß der Arbeit bei 7 Patienten, das entspricht 13 % der Patienten aus der Nachsorge.

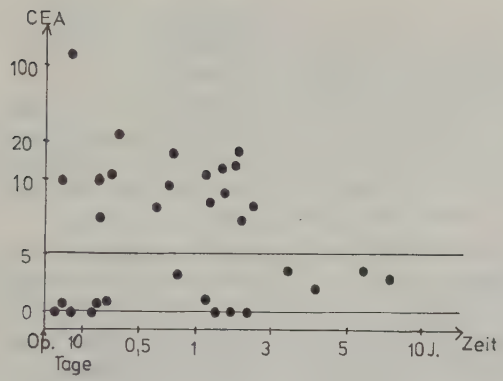

Abbildung 8: CEA-Werte bei Magenkarzinom, postoperativ (nur Einzelwert vorhanden)

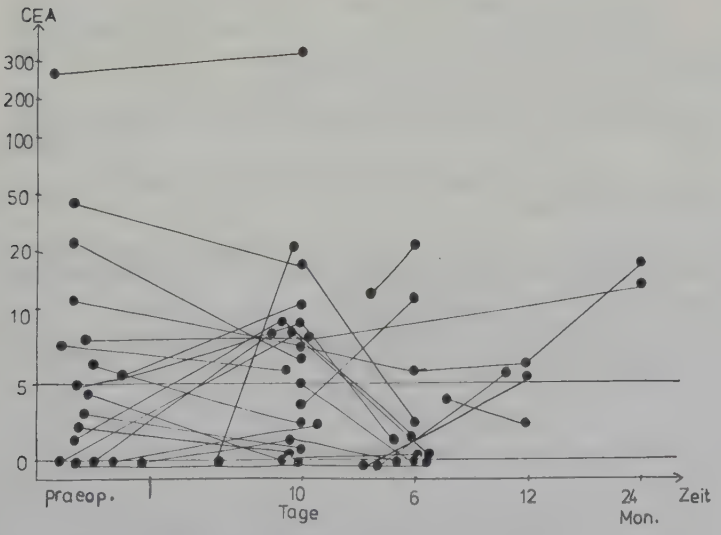

Abbildung 9: CEA-Titer Verlauf bei Magenkarzinom (mehrere CEA-Werte bekannt)

Wie aus Abbildung 9 ersichtlich ist, sind bei jenen Patienten, bei denen sowohl prae- als auch postoperative CEA-Werte vorlagen, zwei verschiedene Tendenzen nachweisbar. Neben jenen Fällen, bei denen der CEA-Wert postoperativ innerhalb von 10 Tagen abfällt, gibt es andere, bei denen der postoperative Wert über dem praeoperativen liegt. Dieses Phänomen wird auch von anderen Autoren beschrieben, die eine vermehrte Freisetzung von CEA während des Operationstraumas dafür verantwortlich machen. In der Regel fällt der CEA-Wert innerhalb der nächsten 2 - 3 Monate ab, wie auch aus einigen Kurvenverläufen ersichtlich ist. (Abbildung 9)

Bei einer Patientin aus dem relativ kleinen Patientengut ist der Wert der CEA-Bestimmung bereits offenkundig. Postoperativ war es hier zu einem Abfall des Titers von 12,8 auf 6,1 und 5,5 (3 Monate später) gekommen. Nach 24 Monaten fand sich ein deutlicher Anstieg (auf 13) und es konnte klinisch ein Rezidiv nachgewiesen werden, das aller Erwartung zuwider noch resezierbar war. Nach der Resektion des Rezidivtumors fanden sich wieder normale CEA-Werte. Der Patient mit den unverändert hohen Werten war inoperabel.

Bei einem anderen Patienten fand sich 1 Jahr postoperativ bereits ein CEA-Wert von 7,5. 14 Monate später kam es zum klinisch manifesten Rezidiv.

Ein weiterer Patient hatte 5 Monate postoperativ einen CEA-Wert von 10,6; bei gleichzeitiger klinischer Untersuchung konnte noch kein Rezidiv gesichert werden, 4 Monate später wurde es jedoch endoskopisch festgestellt.

Zwei Patienten hatten Rezidive, obwohl ihre CEA-Werte bei 1,0 lagen.

Zwei weitere Patienten verstarben an diffusen Metastasen bei ansteigenden CEA-Werten.

Die übrigen Patienten mit erhöhten oder ansteigenden CEA-Titern hatten zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch kein klinisch gesichertes Rezidiv.

Für die Gesamtheit der Patienten mit Magenkarzinomen ergibt sich folgendes Bild:

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
praeop.	39	15	41	7	18	6	15	3	8	1	3	6	15
postop.	25	12	48	7	28	4	16	-	-	-	-	2	8
1. Nachsorge	23	12	52	4	17	5	22	2	9	-	-	-	-
2. Nachsorge	10	4	40	5	50	-	-	1	10	-	-	-	-
3. Nachsorge	17	7	41	4	24	6	35	-	-	-	-	-	-

Abbildung 10: CEA-Werte bei Magenkarzinompatienten

Die nächste Gruppe bilden Patienten mit einem Kolonkarzinom.

Während des Untersuchungszeitraums wurden 31 Patienten untersucht.

80 % der Patienten zeigten praeoperativ erhöhte CEA-Titer, wobei aus Abbildung 11 die Verteilung der CEA-Konzentrationen zu entnehmen ist. Im Vergleich zu den Patienten mit einem Magenkarzinom fällt auf, daß neben dem höheren Anteil der Tumorpatienten mit positiven CEA-Titern die Einzelwerte auch deutlich höher sind. Im Gegensatz zum Magenkarzinom sind auch Kolontumoren mit CEA-Werten über 20 ng/ml noch resezierbar und mitunter sogar radikal operabel (Abbildung 12).

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
praeop.	10	2	20	1	10	2	20	1	10	1	10	3	30
postop.	8	4	50	1	12,5	2	25	-	-	-	-	1	12,5
Nachsorge	22	8	36	6	27	4	18	1	5	1	5	2	9

Abbildung 11: CEA-Werte bei Kolonkarzinom (I)

Bei der Nachsorge-Patientengruppe lag die Operation 3 Monate bis 10 Jahre zurück.

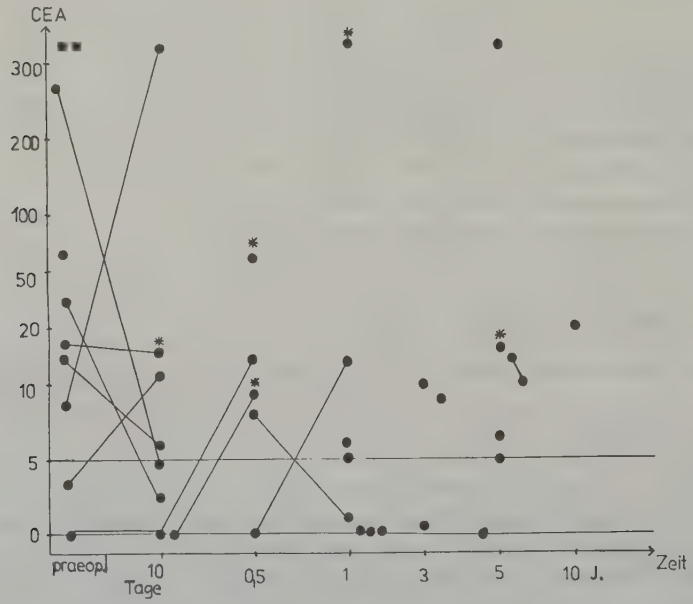

Abbildung 12: CEA-Werte bei Kolonkarzinom (II)

Von 29 Patienten, bei denen postoperative Werte bestimmt wurden, hatten 18 Patienten erhöhte Werte (siehe Abbildung 12). Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung waren davon bei 5 Patienten klinisch Rezidive gesichert (siehe Abbildung 12 mit * gekennzeichnete Werte). Bei 3 Patienten davon lagen nur Einzelwerte vor, die jedoch alle deutlich erhöht waren: 16,0 ng/ml, 74,0 ng/ml und 340 ng/ml! Bei einem Patienten mit Rezidiv trat innerhalb von 6 Monaten eine Erhöhung des CEA-Titers von 0 auf 9,3 ng/ml auf.

Bei einer Patientin, deren CEA-Titer von 3,3 praeoperativ auf 12,8 postoperativ gestiegen war, fand man zwar kein Rezidiv, doch ein Divertikulose.

Bei den Patienten mit Sigmakarzinomen wurden im Untersuchungszeitraum 41 Patienten untersucht. Praeoperative Werte lagen bei 15 Patienten vor; die Abbildung 13 zeigt die Verteilung der CEA-Konzentrationen.

Der Prozentsatz erhöhter CEA-Titer ist mit 73 % etwas geringer als bei den Kolonkarzinomen, jedoch immer noch deutlich höher als bei den Magenkarzinomen. Auch die Gesamtverteilung der Einzelwerte ist ähnlich wie bei den Kolonkarzinomen (Abbildung 11 und Abbildung 13).

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	15	4	27	2	13	1	7	4	27	2	13	2	13

Abbildung 13: Praeoperative CEA-Werte bei Sigmakarzinomen

Bei 14 Patienten wurde postoperativ innerhalb von 10 Tagen der CEA-Titer bestimmt (Abbildung 14). Aus der Abbildung 14 sieht man, daß der Anteil pathologisch erhöhter CEA-Werte auf 64 % zurückgegangen ist, und die Einzelwerte insgesamt niedriger liegen.

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	14	5	36	5	36	2	14	-	-	1	7	1	7

Abbildung 14: Postoperative CEA-Werte bei Sigmakarzinom (I)

Im Rahmen der Nachsorgeambulanz wurden bei Patienten, deren Operation 3 Monate bis 9 Jahre zurücklag, ebenfalls CEA-Werte bestimmt. Sie sind in Abbildung 15 zusammengestellt.

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Nachsorge	9	3	33	5	56	1	11	-	-	-	-	-	-
2. Nachsorge	9	2	22	2	22	1	11	3	33	1	11	-	-
3. Nachsorge	16	6	37	6	37	3	19	-	-	-	-	1	7

Abbildung 15: Postoperative CEA-Werte bei Sigmakarzinom (II)

Bei 23 Patienten lag nur eine einmalige CEA-Titer-Bestimmung vor, die meist während der Nachsorgeambulanz abgenommen wurde. Auf Abbildung 16 sieht man, daß die höchsten Titer-Werte während der ersten 24 Monaten postoperativ gemessen wurden.

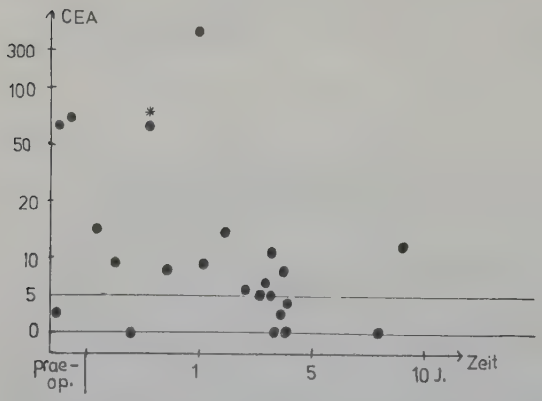

Abbildung 16: CEA-Einzelbestimmungen bei Sigmakarzinom

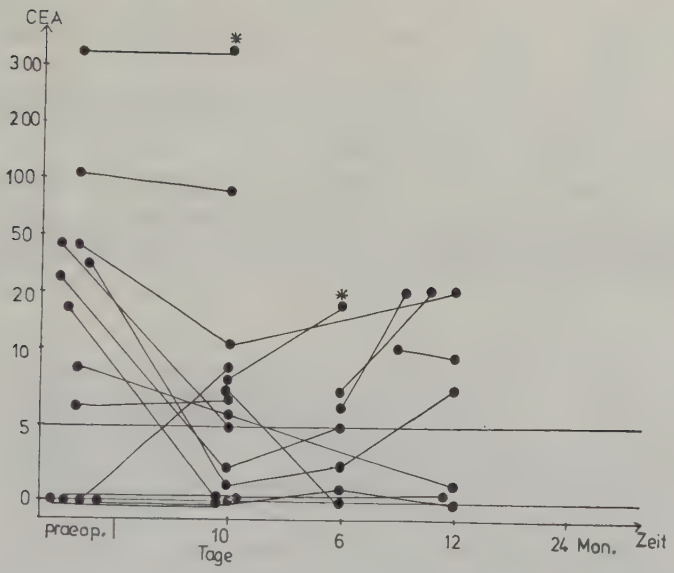

Abbildung 17: CEA-Titerverläufe bei Sigmakarzinom

Bei 38 Patienten lagen postoperative Werte vor. 22 Werte sind erhöht (siehe Abbildung 16 und siehe Abbildung 17). Zum Zeitpunkt dieser Arbeit lagen bei 3 Patienten klinisch gesicherte Rezidive und bei einem Patienten Schilddrüsenmetastasen vor. Es handelt sich dabei um einen Patienten mit einem CEA-Wert von 65,0 ng/ml, der 8 Monate postoperativ bestimmt wurde; zur gleichen Zeit wurde das Rezidiv klinisch festgestellt. Ein Patient, dessen CEA-Titer prae- und postoperativ über 320 ng/ml lag, bekam 6 Monate später ein Rezidiv. Bei einem Patienten, dessen CEA-Wert postoperativ von 8,0 auf 18,5 ng/ml innerhalb von 6 Monaten anstieg, wurde 2 Monate später klinisch ein Rezidiv festgestellt.

Der Patient mit Schilddrüsenmetastasen hatte ein Jahr postoperativ einen CEA-Titer von über 320 ng/ml. In der Abbildung 17 finden sich noch weitere ansteigende CEA-Titerverläufe.

Es muß sich noch erweisen, ob diese Patienten ein Rezidiv entwickeln, das zur Zeit noch nicht nachgewiesen werden kann. Diese Patienten bedürfen kurzfristiger Kontrolluntersuchungen.

Als letztes betrachten wir die Gruppe der Rektumkarzinompatienten, die zugleich die größte Gruppe des Patientenkollektivs mit 73 Fällen darstellt.

In Abbildung 18 sind die praeoperativ gemessenen CEA-Titer zusammengestellt: bei 81 % der Patienten lag der Wert im pathologischen Bereich. Dies stellt den höchsten Anteil pathologischer CEA-Konzentrationen bei allen praeoperativen Untersuchungen dieser Arbeit dar.

	n	0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	32	6	19	6	19	11	34	1	3	1	3	7	22

Abbildung 18: Praeoperative CEA-Werte bei Rektumca

Bei insgesamt 45 Patienten lag nur ein CEA-Wert, zum Teil prae- und zum Teil postoperativ festgestellt, vor.

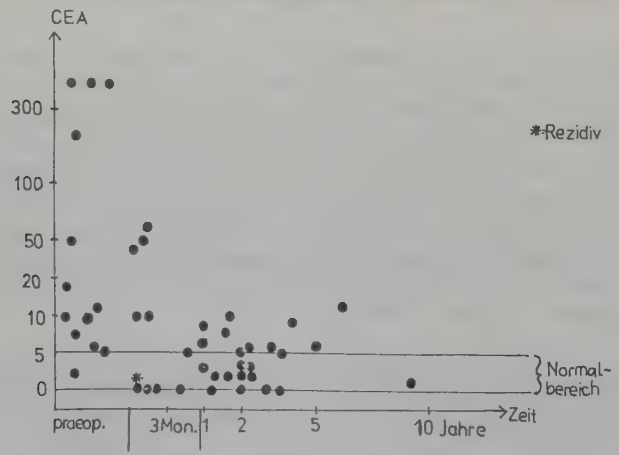

Abbildung 19: CEA-Werte bei Rektumkarzinom (I)

Wie aus Abbildung 19 ersichtlich, finden sich die höchsten CEA-Werte vor der Operation und bis 3 Monate postoperativ. Danach werden kaum noch Werte über 10 ng/ml gefunden. Ein Patient hatte 6 Monate postoperativ mit einem CEA-Wert von 0 ng/ml ein inoperables Rezidiv.

Von den 3 Patienten, deren praeoperative CEA-Werte > 300 ng/ml waren (auf Abbildung 19) waren 2 inoperabel.

Bei insgesamt 60 Patienten lagen postoperative Werte vor, von denen 32 erhöht waren. Bei 22 Patienten lag zum gegenwärtigen Zeitpunkt klinisch kein manifestes Rezidiv vor. (siehe Abbildung 20)

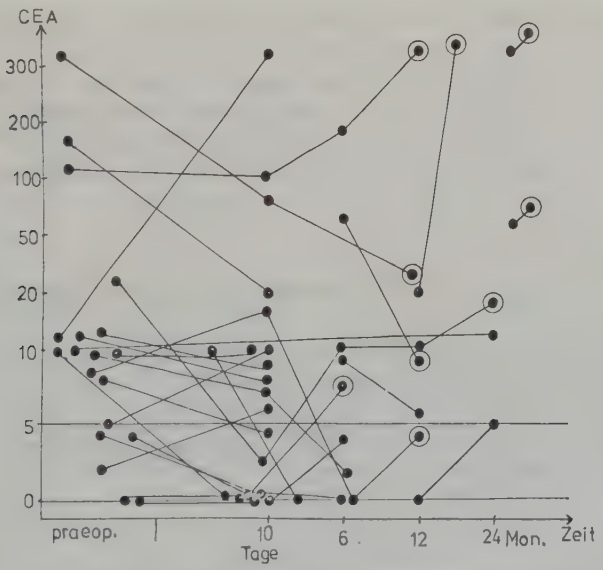

Abbildung 20: CEA-Werte bei Rektumkarzinom (II)

Bei 9 Patienten (siehe Abbildung 20) lag bereits ein klinisch gesichertes Rezidiv vor. Bei einem Patienten, dessen CEA-Wert 1 Jahr postoperativ bei 20 ng/ml lag, wurde 6 Monate später ein Rezidiv gefunden. Zu diesem Zeitpunkt betrug der CEA-Wert $\sim$ 2000 ng/ml. Bei einer Patientin fiel der CEA-Titer von praeoperativ 10,0 auf 0 ng/ml, stieg jedoch kurze Zeit später wieder auf 7,5 ng/ml an, als auch klinisch das Rezidiv manifest wurde.

Bei einer Patientin mußte man 4 Jahre nach der Operation anhand eines CEA-Titers von 320 ng/ml ein Rezidiv vermuten, das erst ein halbes Jahr später klinisch gesichert werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt lag der CEA-Wert über 10.000 ng/ml.

Bei einer anderen Patientin fiel der praeoperative CEA-Titer von 138 ng/ml nach der Operation nicht signifikant ab, sondern stieg innerhalb der nächsten 12 Monate weiter auf Werte über 1000 ng/ml an. Erst jetzt wurde klinisch ein Rezidiv gesichert.

Bei 3 Patienten fiel der CEA-Titer postoperativ auf normale Werte ab (siehe Abbildung 20), die dennoch ein Rezidiv entwickelten.

Zwei weitere Fälle zeigen tragische Verläufe: bei einem Patienten, dessen praeoperativer CEA-Titer von 24,0 ng/ml postoperativ zunächst auf 2,5 ng/ml abgefallen war, stieg im Verlauf der folgenden 24 Monate der Wert auf 18,0 ng/ml an, ohne daß klinisch ein Rezidiv nachweisbar gewesen wäre. Wenige Monate später verstarb der Patient an Pleura- und Lebermetastasen. Zu diesem Zeitpunkt lag der CEA-Wert schließlich über 10.000 ng/ml. Bei einer anderen Patientin fand sich 4 Jahre postoperativ ein CEA-Titer von 74,0, 1 Jahr später von 88,0 ng/ml. Klinisch mußte anhand ihrer Beschwerden ein Rezidiv im Bereich der Sacralhöhle, eine relativ häufige Komplikation des Rektumkarzinoms, angenommen werden, die mit den üblichen Untersuchungsmethoden erst spät erfaßbar werden kann. Die Patientin verstarb schließlich an Lungenmetastasen. Der Patient, dessen CEA-Konzentration (Abbildung 20) von 11,0 auf 320 ng/ml anstieg, hatte ein inoperables Rektumkarzinom.

Zusammenfassend wurden in dieser Untersuchungsreihe bei 96 Patienten praeoperative CEA-Titer bestimmt. Dabei ergab sich das in Abbildung 21 aufgestellte Bild.

		0-4,9		5-9,9		10-20		20-50		50-100		>100	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Magen	39	16	41	7	18	6	15	3	8	1	3	6	15
Colon	10	2	20	1	10	2	20	1	10	1	10	3	30
Sigma	15	4	27	2	13	1	7	4	27	2	13	2	13
Rektum	32	6	19	6	19	11	34	1	3	1	3	7	22
Gesamt	96	28	29	16	17	20	21	9	9	5	5	18	19

Abbildung 21: Praeoperative CEA-Werte bei Gastrointestinaltumoren

Insgesamt war der CEA-Wert bei 71 % der Fälle erhöht. Am häufigsten lagen pathologische CEA-Titer bei Rektumkarzinom mit 81 % vor, fast gleich häufig bei den Kolonkarzinomen mit 80 %. Bei Patienten mit Sigmakarzinomen fand sich in 73 % der Fälle noch ein pathologischer praeoperativer CEA-Wert, bei Magenkarzinomen lag die geringste Positivitätsrate mit 59 % vor.

CEA-Konzentration und Tumorstadium

Zur Ermittlung der Abhängigkeit der CEA-Werte von Tumorlokalisation und Stadium wurden die 96 Patienten dieser Untersuchung in Abbildung 22 zusammengefaßt. Die Tumorstadien wurden nach dem TNM-System in der Modifikation von Ehlers festgelegt.

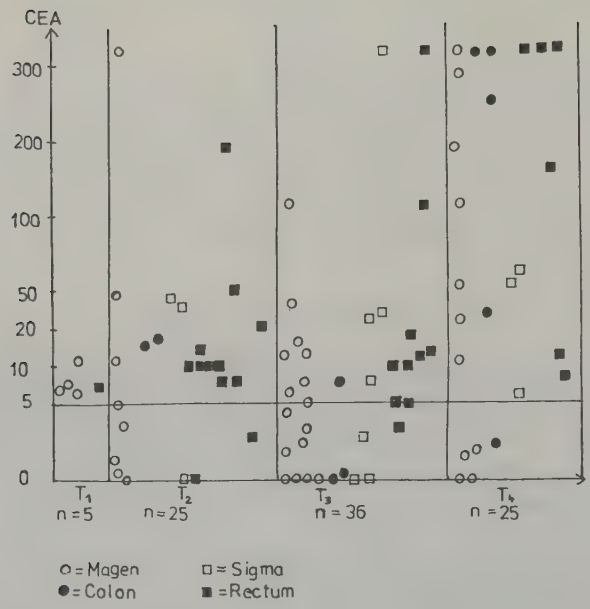

Abbildung 22: CEA-Titer bei verschiedenen Tumorstadien

Wie aus Abbildung 22 ersichtlich ist, findet man bei Tumoren des Stadiums T_1 mäßig erhöhte CEA-Werte. In Stadium T_2 und T_3 treten vereinzelt hohe CEA-Titerwerte auf, in Stadium T_4 ist der Anteil hoher Werte deutlich am größten. Zwischen T_1 und T_4 ist ein signifant deutlicher Unterschied zu sehen. Dagegen findet man zwischen T_2 und T_3 keinen westentlichen Unterschied, was insofern von Bedeutung ist, da sich die Prognose des Patienten in Abhängigkeit von seiner Zugehörigkeit zu einem der beiden Stadien deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht möglich, anhand des CEA-Wertes ein Tumorstadium zu vermuten oder direkt eine Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf abzuleiten.

Diskussion:

In den vergangenen Jahren konnte trotz erweiterter chirurgischer Eingriffe bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes die Prognose nicht wesentlich verbessert werden. Man konzentrierte sich daher auf eine Vorverlegung der Tumordiagnose, wobei wesentliche Fortschritte durch verfeinerte röntgenologische und endoskopische Untersuchungsmethoden erzielt werden konnten. Mit der Entdeckung des carcinoembryonalen Antigens erhielt man weiterhin ein serologisches Nachweisverfahren, in das zunächst große Hoffnungen gesetzt wurden. (17,22,28)

Daß die CEA-Bestimmung im Serum nicht die Bedeutung bei der Frühdiagnose des Magencarcinoms erlangt hat, die man sich anfänglich erhoffte, wurde bereits von mehreren Autoren gezeigt. (4,19,24,27,28) In unserer Untersuchung fanden sich nur bei 59 % der Patienten mit einem Magencarcinom erhöhte CEA-Werte. Dies unterstreicht, daß der CEA-Test als Screeningtest für Magencarcinome ungeeignet ist.

Bei der Frühdiagnose der colorektalen Tumoren konnten ebenfalls Fortschritte erzielt werden. Neben dem einfachen Suchtest auf Blut im Stuhl mittels der Hämokkultmethode, ermöglicht es die Doppelkontrasttechnik, Frühveränderungen und Polypen zur Darstellung zu bringen. Mit Hilfe der Coloskopie werden potentiell maligne Polypen abgetragen und kontrolliert, was einen wesentlichen Faktor in der Carcinomprophylaxe darstellt. Bei colorektalen Tumoren werden in einem wesentlich höherem Prozentsatz erhöhte CEA-Werte gefunden als beim Magencarcinom. In unserem Patientengut hatten 79 % der Patienten erhöhte CEA-Werte, ein Ergebnis, das mit dem einer Sammelstatistik gut übereinstimmt. (20)

In Kenntnis der Grenzen des CEA-Testes kann man diesen als Suchtest für colo-rektale Tumoren bedingt einsetzen. In der Regel dürfte jedoch die Diagnose eines colo-rektalen Tumors mit den bisher gebräuchlichen Untersuchungsmethoden gestellt werden.

Wir überprüften anhand unseres Patientengutes die Frage, ob zwischen dem Tumorstadium und der Höhe des CEA-Titers eine direkte Abhängigkeit festgestellt werden kann.

In der Literatur gibt es bereits Hinweise, daß ein Zusammenhang besteht. (5,22,28,31,36,37,41,43,48) Auch bei dieser Arbeit zeigte sich, daß bei fortgeschrittenem Tumorleiden mit Lymphknotenbefall und gegebenenfalls Lebermetastasen die CEA-Werte stark erhöht waren. Fand sich bei Colontumoren ein CEA-Wert über 50 ng/ml und beim Magencarcinom ein Wert um 20 ng/ml, so lag in der Regel bereits Inoperabilität vor. Bei Tumoren des Stadiums T1 fanden sich nur in Ausnahmen erhöhte CEA-Werte über 10 ng/ml, bei denen zweifelhaft war, ob das festgelegte Tumorstadium stimmt. Bei den Tumorstadien T2 und T3, von deren Zugehörigkeit die Prognose des Tumorleidens entscheidend abhängt (4), konnte weder beim Magen- noch beim Coloncarzinom eine direkte Abhängigkeit des CEA-Wertes festgestellt werden. Auch hier bestand die Tendenz, daß mit fortschreitendem Tumorstadium höhere CEA-Werte gefunden werden. Findet man CEA-Werte über 100 ng/ml, liegt fast immer eine Lebermetastasierung vor.

Die Frage, ob zwischen dem CEA-Wert und dem histologischen Typ des Tumors eine direkte Abhängigkeit besteht, mußte anhand unserer Daten verneint werden. Dies stimmt mit den negativen Ergebnissen anderer Autoren überein. (3,22,28) Allein der Nachweis von CEA-Molekülen in der Tumorzelle oder auf deren Oberfläche mit Hilfe Immunfluoreszenz-optischer Methoden vermag eher weitere Informationen zu bringen.

Nachdem bereits durch die Literatur die begrenzte Anwendbarkeit des CEA-Tests in der Carcinomvorsorge bekannt war, interessierte hauptsächlich, ob anhand des Titerverhaltens vor und nach der Tumorresektion und im Rahmen der Nachsorge zum einen Rückschlüsse auf die Prognose der Tumorerkrankung gezogen werden können und zum anderen, ob ein frühzeitiger Verdacht auf ein Tumorrezidiv geäußert werden kann.

Auffallend war, daß am 10. postoperativen Tag, an dem in der Regel die postoperative Kontrolle abgenommen wurde, der CEA-Wert häufiger über den praeoperativ gefundenen lag. Eine Klärung dieses Phänomens, das auch Staab und Anderer (42) beobachteten, könnte eine mögliche vermehrte Freisetzung des Antigens durch die operationsbedingten Manipulationen sein. Ein Großteil der Fälle fand sich jedoch als Zeichen der Tumorreduktion ein Abfall des CEA-Wertes, wobei nur 48 % der Patienten mit einem Magencarcinom und nur 45 % der Patienten mit einem colorektalen Carcinom normale postoperative Werte erreichten.

Postoperativ erhöhte CEA-Werte von 2 in 1 - 3 monatigem Zeitabstand abgenommenen Kontrollen stellen ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar. Die Patienten müssen konsequenten kurzfristigen Kontrolluntersuchungen unterzogen werden.

Beim Abschluß dieser Arbeit hatten von den Nachsorgepatienten mit einem Magencarcinom bereits 19 % und den mit Dickdarmcarcinomen 25 % ein klinisch gesichertes Rezidiv. Bei den anderen Patienten mit erhöhten CEA-Werten muß der weitere klinische Verlauf zeigen, wie hoch der Anteil der Patienten mit Carcinomrezidiven und erhöhten CEA-Werten ist. Bei einem Großteil der Patienten mit klinisch gesichertem Rezidiv fand sich die CEA-Erhöhung bereits bis zu 6 Monate vor der klinischen Manifestation.

Besonders bei rektumamputierten Patienten ermöglicht die CEA-Bestimmung, ein Tumorrezidiv in der Sacralhöhle nachzuweisen. Bis zur Einführung der Computertomographie war es kaum möglich, ein Rezidiv dieser Lokalisation rechtzeitig nachzuweisen. Findet man bei solchen Patienten pathologische CEA-Werte, die 100 ng/ml nicht überschreiten, sollte man bei diesen Patienten unter der Annahme eines Rezidivs entweder eine Second-look-Operation durchführen oder den Patienten einer Betrahlung zuführen.

Findet sich bei Nachsorgepatienten ein Titeranstieg über 100 ng/ml, so hat mit großer Wahrscheinlichkeit eine Lebermetastasierung stattgefunden.

Haben Patienten 3 - 5 Jahre nach der Tumorresektion normale CEA-Werte, so kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit einen kurativen Eingriff annehmen.

Findet man beim Magencarcinomrezidiv CEA-Werte über 20 ng/ml und beim Coloncarcinomrezidiv Werte über 50 ng/ml muß mit Inoperabilität des Tumors gerechnet werden. Damit ist insbesondere beim Magencarcinom die Bandbreite zwischen subnormalen, pathologischen und solchen Werten, die bereits Inoperabilität vermuten lassen, gering. Es ist daher bei jedem subnormalem CEA-Wert eine kurzfristige Kontrolle einschließlich einer gründlichen klinischen Untersuchung zu fordern. Findet sich bei der Kontrolle erneut ein pathologischer CEA-Wert, so ist anhand unserer Daten und derer anderer Autoren (23) zu fordern, auch bei fehlendem klinischen Rezidivverdacht eine Probelaparotomie zum Ausschluß eines Carcinomrezidivs durchzuführen.

Zusammenfassung

Eine praeoperative Erhöhung des CEA-Spiegels fand sich bei 71 % der Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltraktes. Am häufigsten trat diese Titererhöhung auf bei Colon- und Rektumkarzinomen (80 - 81 %) und weniger häufig bei Magenkarzinomen (59 %). Mit zunehmendem Tumorstadium stieg sowohl der Anteil pathologisch erhöhter CEA-Werte als auch die Höhe des CEA-Titers. Jedoch konnte eine direkte Abhängigkeit von CEA-Wert und Tumorstadium nicht gefunden werden. Auch im Stadium T4 traten Fälle mit normalem und subnormalem CEA-Wert auf.

Eine Abhängigkeit zwischen histologischem Karzinomtyp und CEA-Wert konnte nicht festgestellt werden. CEA-Werte von über 20 ng/ml beim Magenkarzinom bzw. von über 50 ng/ml beim colorektalen Karzinom sprechen für ein fortgeschrittenes Tumorstadium, wobei der Tumor in der Regel bereits inoperabel ist. Bei CEA-Werten über 100 ng/ml muß der dringende Verdacht auf Lebermetastasen geäußert werden.

In der Karzinomnachsorge zeichnet sich eine sinnvolle Anwendbarkeit des CEA-Tests ab. In dieser Untersuchung hatten von den Nachsorgepatienten mit einem Magenkarzinom bereits 19 % und mit einem colorektalen Tumor 25 % ein klinisch gesichertes Rezidiv, wobei der CEA-Anstieg bis zu 6 Monaten vor der klinischen Diagnosestellung festzustellen war. Es sind daher bei Nachsorgepatienten mit erneut ansteigendem CEA-Titer kurzfristige Kontrollen zu fordern. Beim Fortbestehen der pathologischen CEA-Werte ist auch bei fehlendem klinischem Rezidivnachweis eine Second-look-Operation in Erwägung zu ziehen.

L I T E R A T U R

1 Apffel, C. A., Peters, J. H.: Tumours and Serum Glycoproteins. The "Symbodies". In: Progr. Exp. Tumour Res. 12(1) Karger Verlag Basel-New York 1969

2 Bagshawe, K. D.: Tumour-Associated Antigens. Brit. Med. Bulletin 30(1) (1974), 68-73

3 Bivins, B., Meeker, W., Griffen, W., Pellegrini, J., Parker, J.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels and Tumour Histology in Colon Cancer. Journal of Surgical Research 18 (1975), 257-261

4 Breucha, G., Kummer, D., Müller G., Hopt, U., Riethmüller, G.: Früherkennung des Magenkarzinom-rezidivs durch Bestimmung des CEA-Titers. Akt. Gastrologie 7, (5) (1978) 471-478

5 Burdette, W. J.: Newer Approaches to the Problem of Colorectal Cancer. Dis. Colon Rect. 17 (1974) 462-468

6 Burtin, P.: Membrane Antigens of the Colonic Tumors. Cancer 34 (1974), 829-834

7 Burtin, P., Martin, E., Sabine, M. C., Von Kleist, S.: Immunological Study of Polyps of the Colon. J. Nat. Cancer Inst. 48 (1972) 25-32

8 Burtin, P., Sabine, M. D., and Chavanel, G.: Presence of carcinoembryonic antigen in children's colonic mucosa. Int. J. Cancer 10 (1972) 72

9 Carcinoembryonic Antigen Radioimmunoassay. Instructions for Use of the CEA-IRE-SORIN Kit. (Ref. CEAK) Nov. 1975

10 Concannon, J., Dalbow, M., Liebler, G., Blake, K., Weil, C., Cooper, J.: The Carcinoembryonic Antigen Assay in Bronchogenic Carcinoma. Cancer 34(1) (1974) 184-192

11 Darcy. D., Turberville, C., James, R.: Immonological Study of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and a Related Glycoprotein. Brit. J. Cancer 28 (1973), 147-160

12 Denk, H., Tappeiner, G., Eckerstorfer, R., Hölzner, J. H.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Gastrointestinal and Extragastrointestinal Tumors and its Relationship to Tumor-cell Differentiation. Int. J. Cancer 10 (1972) 262-272

13 Doos, W. G., Wolff, W. I., Shinya, H., Dechabon, A., Stenger, R. J, Gottlieb, L. S., Zamcheck, N.: CEA Levels in Patients with Colorectal Polyps, Cancer 36 (1975), 1996-2003

14 Eder, M., Gedigk, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 29. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1974, S. 493-495

15 Elias, E. G., Holyoke, E. D., Chu, T. M.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Feces and Plasma of Normal Subjects and Patients With Colorectal Carcinoma. Dis. Colon Rect. 17 (1974), 38-41

16 Gold P., Freedman, S. O.: Demonstration of Tumor-specific Antigen in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. J. Exp. Med. 121 (1965), 439-462

17 Gold, P., Freedman, S. O.: Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. J. Exp. Med., 122 (1965), 467

18 Goldenberg, D. M., Tschilinguirian, G. O., Hansen, H. J., Vandevoorde, J. P.: Carcinoembryonic Antigen present in Meconium: The Basis of a Possible New Diagnostic Test of Fetal Distress. Amer. I. Obstet. Gynec. 113 (1972), 66

19 Goleski, C., Janowitz, H. D., Rule, A. H., Fed. Proc. 31 (1972) 639 aus Carcinoembryonic Antigen (CEA): Separation of CEA-Reacting Molecules from Tumor, Fetal Gut, Meconium and Normal Colon. Immunological Communications 2(2) (1973), 213-226

20 Heidl, G., Grossmann, H., Müller, M.: Das karzinoembryonale Antigen (CEA), ein bedeutsames tumorassoziiertes Antigen des Menschen. Dtsch. Ges.wesen 28(19) (1973), 875-879

21 Hellstroem, I., Hellstroem, K. E.: Newer Concepts of Cancer of the Colon and Rectum: Cellular Immunity to Human Colonic Carcinomas. Dis. Colon Rect. 15 (1972), 100-105

22 Holyoke, D., Reynoso, G., Chu, T., M.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Patients with Carcinoma of the Digestive Tract. Ann. Surg. 176(4) (1972), 559-564.

23 Holyoke, D.: CEA as a Monitor of Gastrointestinal Malignancy. Cancer (Philad.) 35(3) (1975) 830-836

24 Khoo, S. K., Warner, N. L., Lie, J. T., Mackay, I. R.: Carcinoembryonic Antigenic Activity of Tissue Extracts: A Quantitative Study of Malignant and Benign Neoplasms, Cirrhotic Liver, Normal Adult and Fetal Organs. Int. J. Cancer 11 (1973), 681-687

25 Krupey, J., Gold, P., Freedman, S. O.: Purification and Characterization of Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. Nature 215 (1967) 67-68

26 Lamerz, R., Fateh-Moghadam, A.: Carcinofetale Antigene II. Carcinoembryonales Antigen (CEA). Klin. Wschr. 53 (1975) 193

27 Lamerz, R., Ruider, H.: Bestimmungen von Karzinoembryonalem Antigen bei Patienten mit Dickdarmtumoren. Münch. Med. Wschr. 118(12) (1976), 371-376

28 Laurence, D.J.R., Stevens, U., Bettelheim, R., Darcy, D., Leese, C., Turberville, C., Alexander, P., Johns, E.W., Munroe Neville, A.: Role of Plasma Carcinoembryonic Antigen in Diagnosis of Gastrointestinal, Mammary and Bronchial Carcinoma. British Medical J., 9 Sept., (1972), 605-609

29 Lebel, J. S., Deodhar, S. H., Brown, C. H.: Newer Concepts of Cancer of the Colon and Rectum: Clinical Evaluation of a Radioimmunoassay for CEA. Dis. Colon Rect. 15 (1972) 111-115

30 Lo Gerfo, P., Herter, F. P.: Carcinoembryonic Antigen and Prognosis in Patients with Colon Cancer. Ann. Surg. 181 (1975) 81-84

31 Mach, J.-P., Pusztaszeri, G., Dysli, M., Kapp, F., Bierens de Haan, B., Loosli, M., Grob, P., Isliker, H.: Dosage radio-immunologique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans le plasma de malades atteints de carcinomes. Schweizerische medizinische Wochenschrift 103 (1973) 365-371

32 Martin, E.W., Kibbey, W., E., Divecchia, L., Andersson, G., Catalano, P., Minton, J. P.: Carcinoembryonic Antigen. Clinical and Historical Aspects. Cancer 37 (1976), 62-81

33 Martin, E. W., Kibbey, W. E., Samson, R., Stewart, W., Hardy, T., Minton, J. P.: Carcinoembryonic Antigen in Colorectal Practice: Report of Three Cases. Dis. Colon Rectum 19 (1976), 99-106

34 Meeker, W., Kashmiri, R., Hunter, L., Clapp, W., Griffen, W.: Clinical Evaluation of Carcinoembryonic Antigen Test. Arch. Surg. 107 (1973), 266-274

35 Nugent, F. W., Hansen, E. R.: Radioimmunoassay of Carcinoembryonic Antigen. Arch. Int. Med. 134 (1974) 59-61

36 Papatestos, A. E., Kim, U., Genkins, G., Lornfeld, P., Horowitz, S. H., Aufses, A. H.: The Association of Carcinoembryonic Antigen and Peripheral Lymphocytes. Surgery 78 (1975) 343-348

37 Ravry, M., Moertel, C. G., Schutt, A. J., Go, V. L. W.: Usefullness of Serial Serum Carcinoembryonic Antigen Determinations During Anticancer Therapy or Long-Term Followup of Gastrointestinal Carcinoma. Cancer 34 (1974) 1230-1234

38 Reynoso, G., Chu, T., Holyoke, D., Cohen, E., Nemoto, T., Wang, J., Chuang, J., Guinan, P., Murphy, G.: Carcinoembryonic Antigen in Patients with Different Cancers. Journal of the American Medical Association 220(3) (1972), 361-365

39 Schöne, G.: Untersuchungen über Karzinoimmunität bei Mäusen. Münch. med. Wschr. 51 (1906), 1

40 Seppälä, M., Pihko, H., Ruoslahti, E.: Carcinoembryonic Antigen and Alpha Fetoprotein in Malignant Tumors of the Female Genital Tract. Cancer 35(5) (1975), 1377-1381

41 Sorokin, J., Sugarbaker, P., Zamcheck, N., Pisick, M., Kupchik, H., Moore, F.: Serial Carcinoembryonic Antigen Assay. Journal of the American Medical Association 228(1) (1974) 49-53

42 Staab, H. J., Kapsopoulou, K., Anderer, F. A., Stumpf, E., Fischer, R.: Carcinoembryonales Antigen (CEA). Klinische Signifikanz der postoperativen Konzentrationsänderung des CEA in Seren von Patienten mit Karzinomen im Magen- und Darmtrakt. Med. Welt 27 (1976), 864-867

43 Steward, A., Kupchik, H., Zamcheck, N.: Circulating Carcinoembryonic Antigen Levels and Serum Suppression of Phytohemagglutinin-Stimulated Lymphocyte DNA Synthesis: An Inverse Correlation in the Cancer Patient. Journal of the National Cancer Institute, 53(1) (1974), 3-9

44 Thomson, D. M. P., Krupey, J., Freedman, S. O., Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Nat. Acad. Sci. 64 (1969), 161

45 Troncone, L.: Symposium sur le CEA. Bulletin du Cancer 4 (1976), 496-497

46 Turner, M. D., Olivares, T. A., Harwell, L., Kleinmann, M. S.: Further Purification of Perchlorate-Soluble Antigens from Human Colonic Carcinomata. J. Immunolog. 108 (1972), 1328-1339

47 Woodhead, J. S., Addison, G. M., Hales, C. N.: The Immunoradiometric Assay and Related Techniques. Brit. Med. Bulletin 30(1) (1974), 44-49

48 Zamcheck, N., Moore, T., Dhar, P., Kupchik, P.: Immunologic Diagnosis and Prognosis of Human Digestive-Tract Cancer: Carcinoembryonic Antigens. New England Journal of Medicine 286 (1972), 83-86

Lebenslauf

Als Tochter des Karl Hofgärtner und dessen Ehefrau Margot, geborene Winkler, wurde ich, Heiderose Hofgärtner, am 23.11.1954 in Oberndorf/Neckar geboren. Dort verbrachte ich meine Schulzeit und bestand 1973 die Reifeprüfung am Gymnasium.

Im Herbst 1973 begann ich mein Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort begann ich im Frühjahr 1977 meine Doktorarbeit an der Chirurgischen Universitätsklinik. Nachdem ich den praktischen Teil meiner Ausbildung am akad. Lehrkrankenhaus Böblingen verbracht hatte, legte ich am 10. April 1980 an der Universität Tübingen mein Staatsexamen ab.